

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1924

THÈSE

No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

FERNAND ROUTIER

Né à Cherbourg le 8 Août 1898

Travail fait à l'Hôpital Trousseau dans le service de M. le Dr Lesné

L'Administration
de l'Adrénaline
PAR LA VOIE RECTALE

Président de thèse : M. le Professeur H. ROGER

PARIS
LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

1924

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	GUNÉO.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	BROCA (Auguste)
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI.....	Pathologie médicale.
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgic ^{1e} .
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.
BASSET.....	Pathologie chirurgic ^{1e} .
BEAUDOUIN.....	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.
BRANCA.....	Histologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgic ^{1e} .
CHAMPY.....	Histologie.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.
CLERC.....	Pathologie médicale.
DEBRÉ.....	Hygiène.
I. de JONG.....	Anatomie pathologique.
DUVOIR.....	Médecine légale.
ÉCALLE.....	Obstétrique.
FIESSINGER.....	Pathologie médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER...	Urologie.
HOVELACQUE....	Anatomie.
JOYEUX.....	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
LARDENNOIS....	Pathologie chirurgic ^{1e} .
LE LORIER.....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie
LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
LHERMITTE.....	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgic ^{1e} .
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgic ^{1e} .
MONDOR.....	Pathologie chirurgic ^{1e} .
MOURE.....	Pathologie chirurgic ^{1e} .
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT.....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils.....	Physiologie.
ROUVIÈRE.....	Anatomie.
STROHL.....	Physique médicale.
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophthalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CAMUS.....	Physiologie.
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.

MM.

RETTERER.....	Histologie.
ROUSSY.....	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE...	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE...	Clinique médicale.	RATHERY.....	Clinique médicale.
LEREBoullet..	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale.
LÉRI.....	Clinique médicale.	TERRIEN.....	Clinique ophtalmologie.
LÉPER.....	Clinique médicale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
N... ..		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Avec mes sentiments affectueux et reconnaissants.

A MA FEMME

Témoignage de profonde affection.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES CAMARADES
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER,
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ

Avec nos très vifs remerciements pour l'aide que
nous avons trouvée auprès de lui et pour la bien-
veillance qu'il nous a témoignée.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MONSIEUR BARUK,
Interne des Hôpitaux de Paris.

A qui nous devons la base de ces recherches et
de nombreux documents.

INTRODUCTION

L'introduction de l'adrénaline dans l'arsenal thérapeutique fut le résultat de nombreuses expérimentations physiologiques et, à l'heure actuelle, il est admis par la presque totalité des expérimentateurs et des cliniciens que ce médicament est d'une efficacité remarquable, qu'il soit administré par les voies sous-cutanée ou intramusculaire. Il n'en est plus de même en ce qui concerne l'administration par la voie digestive.

Là encore cependant l'expérimentation a précédé la pratique thérapeutique, mais les bases sur lesquelles le physiologiste, d'une part, le clinicien d'autre part, appuient leurs opinions sont différentes, et ils se trouvent ainsi souvent en désaccord.

Dans l'expérience du physiologiste, la pénétration de l'adrénaline dans la circulation se manifeste par une augmentation de la pression artérielle ; dans son étude clinique, chaque fois qu'il emploie la voie digestive, le thérapeute ne peut signaler de semblables variations de la pression, même lorsqu'il fait ingérer à son malade des doses très considérables. De ce fait une opposition d'opinions se manifeste, et il est difficile de donner tort de façon absolue au clinicien car il ne manque pas de

succès thérapeutiques pour soutenir ses principes et il est indéniable que de nombreux états pathologiques bénéficient de l'ingestion d'adrénaline.

D'autres avant nous ont cherché de façons diverses et en faisant appel au laboratoire à mettre un peu de lumière sur cette question, mais, jusqu'ici ils n'ont obtenu dans aucun cas d'action appréciable sur l'appareil cardio vasculaire. Partant de ces données, nous nous proposons aujourd'hui d'exposer les phénomènes observés sur la tension artérielle et le nombre des pulsations dans le cas d'administration d'adrénaline par la voie rectale, et de faire dans des conditions aussi identiques que possible, une comparaison de ces phénomènes avec ceux observés dans le cas d'administration par la voie buccale.

Ces recherches furent faites à l'hôpital Trousseau dans le Service d'Enfants de M. le Dr Lesné, à qui nous devons le sujet de cette thèse, et à qui nous apportons ici le témoignage de notre reconnaissance.

Nous remercions aussi M. Baruk, interne dans le service, qui nous communiqua les bases de ces recherches et rendit ainsi notre tâche plus aisée.

CHAPITRE PREMIER

Signes cliniques qui témoignent de l'absorption de l'Adrénaline

Nous ne reprendrons pas l'étude de l'adrénaline que de nombreux auteurs ont longuement étudiée avant nous et nous limiterons notre exposé des propriétés physiologiques de l'adrénaline aux seules manifestations que l'on peut constater en clinique.

Ce qui domine dans l'histoire physiologique de l'adrénaline, c'est avant tout *son action sur l'appareil cardio-vasculaire* : elle agit sur le cœur, sur la tunique musculaire des artères et élève ainsi la tension sanguine.

En 1895, Oliver et Schaffer signalent l'action spécifique de l'adrénaline sur *la pression sanguine* qui monte rapidement après l'injection, se maintient peu de temps élevée, et est suivie presque toujours d'hypotension. Si l'on répète l'injection, on détermine une nouvelle élévation de la pression.

Si l'on prend le pouls du sujet on constate, pendant l'élévation de la pression, que le nombre des pulsations est augmenté. Il semble (Josserand 1904) que cette aug-

mentation d'énergie du cœur soit due uniquement à une action de l'adrénaline sur la fibre cardiaque.

Pendant la guerre (Lœper, H. Dubois et C. Wagner) janvier 1918, ont étudié sous l'écran radioscopique cette action sur le cœur et de la comparaison des tracés avant et après injection, ils ont conclu que l'invariabilité des images correspondait à une résistance normale à l'effort.

La dilatation cardiaque observée chez les mitraux ou les aortiques par ces auteurs ne serait d'ailleurs qu'un phénomène passif, conséquence de la contrepression périphérique due à la vaso-constriction.

Cette vaso-constriction dont l'on peut se rendre compte en badigeonnant une muqueuse (buccale, nasale, par exemple), est due à une action probablement directe sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux, et semble plus marquée sur les petites artères que sur les grosses.

L'élévation de la pression n'est d'ailleurs pas constante et on a noté quelquefois (W.-C. Cannon et H. Lyman et plus tard C.-M. Gruber), une action hypotensive immédiate de l'adrénaline, et M. H. Roger (1910) a fait remarquer à ce sujet qu'elle était due à l'existence dans les surrénales de pigments ou de chromogènes à action hypotensive nette.

A côté de ces manifestations que nous observons journellement, en clinique, et qui furent le point de départ d'une thérapeutique d'urgence dans toutes les circonstances qui nécessitent un relèvement immédiat de la tension ; il faut signaler l'apparition après injection d'une *hyperglycémie considérable* avec glycosurie consécutive (Blum 1901, puis Zuelger et Metzger).

Nous n'insisterons pas sur les actions que l'on a signalées sur les divers appareils ; il est certain que dans de nombreux états pathologiques l'adrénaline est d'un heureux secours et ses effets sur l'état général sont bien connus de tous les cliniciens.

CHAPITRE II

Etude des différentes voies d'absorption utilisées

ABSORPTION PAR LA VOIE DIGESTIVE

La plupart des substances médicamenteuses que l'on introduit dans l'organisme produisent, quelle que soit la voie d'introduction, des effets identiques à leur intensité près.

Pour l'adrénaline, il n'en est plus de même, et nous passerons rapidement en revue les nombreuses voies employées.

L'ophtalmologie et l'oto-rhino-laryngologie mettent à profit l'action vaso-constrictrice *locale* des solutions d'adrénaline sur les muqueuses.

La thérapeutique met aussi en œuvre cette action locale de l'adrénaline sous forme d'*inhalations* (Segel) ou d'*injections intra-trachéales* (Ephraïm).

La plupart des auteurs sont d'accord sur les effets incontestables des injections sous-cutanées, *intra-musculaires* ou *intra-veineuses* des solutions d'adrénaline, mais il semble que ce soit à la voie intra-musculaire que l'on doive donner la préférence parce que très efficace, bien que moins douloureuse que la voie sous-cutanea-

née, et beaucoup moins brutale que la voie intra-veineuse, qui reste réserver aux cas d'urgence absolue et qui nécessite d'ailleurs certaines précautions (Routhier, 1918-19).

Lorsqu'il s'agit de l'absorption par la *voie digestive*, le désaccord apparaît nettement. Les partisans de l'absorption par cette voie s'appuient sur les succès thérapeutiques qu'ils ont observés dans de nombreuses circonstances (Sergent et Lian, Baudoin, Rathery, Trillat, Lunaud, Briend, J. Lépine, H. Lemaire).

D'autres font aussi appel à l'hyperglycémie consécutive à l'ingestion de la solution au millième (Trias, Dorlencourt, Paychère, 1922). Mais pour admettre qu'il y a pénétration de l'adrénaline dans la circulation générale, la physiologie réclame la constatation d'une élévation de la tension artérielle et jusqu'ici aucune preuve probante n'a été fournie dans ce sens.

Il est bien certain que le mode d'introduction dans le tube digestif n'est pas indifférent, car MM. E. Lesne et L. Dreyfus ont montré (1912) que la toxicité de l'adrénaline subsiste quand elle est injectée avec une sonde dans le rectum de lapins, alors qu'injectée après laparotomie, dans l'estomac, à des doses même doubles de celles fixées comme toujours mortelles en injections sous-cutanées par Batelli, elle ne crée aucun trouble de la santé de ces animaux. Le résultat fut identique lorsque des doses égales étaient injectées avec la même technique dans l'intestin grêle.

Il semble que la constatation de cette différence de toxicité puisse expliquer en partie les différences d'action que nous observerons entre les voies buccale et

rectale ; l'adrénaline est une substance fragile qu'un mécanisme d'oxydation détruit rapidement dans l'organisme. Il semble que le processus ait surtout lieu dans le foie, les muscles et dans le sang lui-même, et que la rapidité de cette oxydation soit d'autant plus grande que les phénomènes chimiques dans l'organisme sont plus actifs (Langlois 1897), et cet auteur notait déjà, dans ses expériences que l'extrait de capsules surrénales en ingestion ne produisait aucun effet sur la pression sanguine.

Depuis de nombreux travaux ont essayé d'éclairer la question, et nous passerons rapidement en revue les preuves qui ont été données pour ou contre l'absorption par la voie buccale et nous comparerons ensuite ces recherches avec celles faites sur l'absorption par la voie rectale.

CHAPITRE III

Etude particulière de l'absorption par voie digestive

A. — L'ABSORPTION PAR LA VOIE BUCCALE.

Nous savons que de nombreux médicaments ont une action douteuse quand on les administre par la voie buccale, et de même pour l'adrénaline deux opinions, aussi ardemment défendues, sont en opposition.

Certains cliniciens admettent que par la voie buccale il y a absorption de l'adrénaline mais sans qu'il y ait d'action sur la pression artérielle, et c'est précisément cette absence d'action qui soutient l'opinion opposée d'un certain nombre d'auteurs.

a) Preuves données en faveur de l'absorption. — Presque toutes sont basées sur les résultats thérapeutiques obtenus. En 1902, Renon et Louste, dans un cas d'hémoptysie, donnent XXV gouttes de la solution d'adrénaline au millième et obtiennent même, outre une action très nette, mais passagère sur l'hémoptysie, un relèvement de la pression artérielle auquel ils n'ont pu attacher d'importance dans les circonstances particulières où ils opéraient. De même chez un malade, ils

notent avec L gouttes un arrêt des hémaléaëses, mais ici encore, l'association au traitement par l'adrénaline en ingestion, d'injections de sérum et de lavements alimentaires les empêche de tenir compte des variations de la pression qu'ils ont observées. M. Sergent (1918), dans ses études sur la tuberculose signale les bons effets de l'adrénaline concurremment avec le régime de récalcification.

Rappelons aussi les succès thérapeutiques signalés par Lumaud (1922), dans le traitement de l'eczéma des nourrissons ; dans le cas des vomissements incoercibles de la grossesse (MM. Rathery 1922, Trillat), de l'asthme (observation de M. Lemaire (thèse de Paychère 1922).

Certains auteurs ont cherché expérimentalement à établir la preuve de l'absorption de l'adrénaline administrée par la voie buccale ; Trias, Dorlencourt et Paychère (1922), notent chez un chien chloralosé 2 gr. 163 comme taux glycémique avant l'ingestion (1^{re} milligr. d'adrénaline par kilogr. d'animal) et retrouvent 2 heures et demie après l'ingestion, ce taux à 6 gr. 480. L'ingestion d'adrénaline détermine donc à dose suffisante une hyperglycémie notable et c'est là une preuve non douteuse de l'absorption, mais qui ne permet pas de conclure de façon certaine qu'il y a pénétration dans la circulation générale et que l'adrénaline n'a pas été arrêtée ou détruite avant d'y pénétrer, en particulier, lorsqu'elle rencontre la barrière hépatique qui est un des sièges principaux de sa destruction.

Ayant étudié de près cette question de l'ingestion de l'adrénaline, Trias et Dorlencourt concluent d'ailleurs récemment (décembre 1922), que l'absorption optima

nécessite certaines conditions spéciales : sujet à jeun, doses 5 à 10 fois plus fortes que les doses d'injection — solution très concentrée (au maximum 10 centimètres cubes de solvant), et solution isotonique, de préférence liquide de Ringer).

b) Preuves données contre l'absorption. — En 1897, Langlois avait déjà noté au cours de ses expériences que l'extrait surrénal ne produisait en ingestion aucun effet et se ralliait au principe de la destruction de la substance active par oxydation (Cybulski), établissant que le foie jouait un rôle de première importance comme agent destructeur de l'adrénaline. P. Carnot et Josserand (1902), établissent ensuite par des injections multiples (veine porte — bout périphérique d'une artère mésentérique — parenchyme hépatique), que le passage à travers le foie diminue l'action sur la pression artérielle.

MM. E. Lesné et L. Dreyfus (1912), établissent que l'adrénaline n'est altérée in vitro ni par la pepsine ni par la pancréatine et que cependant des lapins ont pu recevoir dans l'estomac ou l'intestin grêle, sans le moindre inconvénient, des injections de doses doubles de celles qui étaient toujours mortelles en injection hypodermique ou intra-rectale et admettent également le rôle d'arrêt du foie.

Une tentative d'empoisonnement (ingestion de 35 grammes d'une solution au millième d'adrénaline avec phénomènes d'intoxication réduits au minimum), rapportée par Grasset, vient confirmer cette opinion

que la barrière hépatique arrête la plus grande partie de l'adrénaline.

Nous pouvons affirmer, en tout cas, que la dose de XXX gouttes que Manquat indique comme maximum dangereux est absolument inoffensive et sans action sur la tension artérielle, et qu'il faut, comme nous le verrons, faire ingérer des doses 2 ou 3 fois plus fortes, même chez les enfants, pour obtenir par la voie buccale une action révélabale à l'oscillomètre.

B. — L'ABSORPTION PAR LA VOIE RECTALE.

COMPARAISON AVEC L'ABSORPTION PAR LA VOIE BUCCALE.

L'étude physiologique de l'absorption au niveau du gros intestin établit les preuves de cette absorption pour de nombreuses substances. MM. Lesné et Dreyfus (1913) l'étudièrent pour un certain nombre d'entre elles, ils établirent d'abord que l'eau est sûrement absorbée par le gros intestin, que les sels, le sucre le sont facilement, d'où l'emploi des sérums artificiels, salés ou glucosés en goutte à goutte intra-rectal, que les albumines hétérogènes perdent quelquefois de leurs propriétés et que les toxines ou antitoxines n'ont pas d'action lorsqu'on les injecte par cette voie. Il semble que les produits de putréfaction des substances albuminoïdes et les toxines microbiennes, au moins, lorsque la muqueuse des voies digestives est intacte, ne soient pas nocifs : ce qui était à prévoir si l'on songe à la toxicité du contenu normal d'un gros intestin. Certains médicaments ont des effets plus énergiques lorsqu'ils sont donnés en lavements, par exemple, l'opium ou la belladone, et l'on

retrouve certains dans les urines, 15 à 30 minutes après leur absorption (Chloral, salicylate de soude, antipyrine).

Pour l'adrénaline, la toxicité par la voie rectale est identique à celle d'une injection sous-cutanée, alors que par la voie buccale des doses très supérieures sont absolument inoffensives (Lesné et Dreyfus).

Les recherches que nous allons exposer sur les phénomènes observés lors de l'administration de l'adrénaline par la voie rectale montrent nettement l'efficacité de cette voie et les raisons qui doivent la faire préférer à l'administration par la voie buccale.

Technique employée pour les recherches. — Les premières administrations furent faites avec les doses habituelles de XX à XXX gouttes de la solution au millième et ne furent suivies d'aucune manifestation perceptible tant du côté du pouls que de la tension artérielle.

Les expériences suivantes utilisèrent d'emblée *cent gouttes* de la solution au millième et nous rapporterons ici les phénomènes observés dans ces cas.

Les sujets examinés étaient sains et absolument indemnes de manifestation fébrile ; ils étaient maintenus rigoureusement couchés avant et pendant toute la durée de l'expérience, afin de ne pas avoir les résultats faussés par des modifications du pouls ou de la tension que créeraient des changements de position du sujet.

Autant que les circonstances l'ont permis les recherches ont été faites, pour les voies buccale et rectale,

à la même heure et au même moment de la période digestive.

Pour faire disparaître, autant que possible, les causes d'erreur qui pourraient résulter de variations spontanées du pouls et de la tension chez certains sujets, ces deux éléments ont été pris à plusieurs reprises avant l'administration du médicament, et le chiffre que nous indiquerons sur nos graphiques sera celui qui correspondait à la stabilisation des éléments cardio-vasculaires après la disparition de tout état émotif du sujet.

L'injection intra-rectale fut toujours précédée d'un lavement évacuateur. La solution au millième d'adrénaline était toujours diluée dans une faible quantité de sérum (10 à 15 centimètres cubes), afin de favoriser l'absorption, puisque c'est là une des conditions optima de l'absorption par la muqueuse digestive (Trias et Dorlencourt) ; la solution ainsi préparée fut administrée tantôt froide, tantôt tiède.

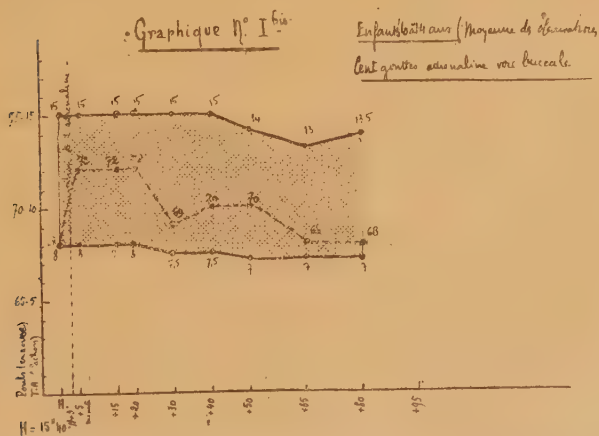
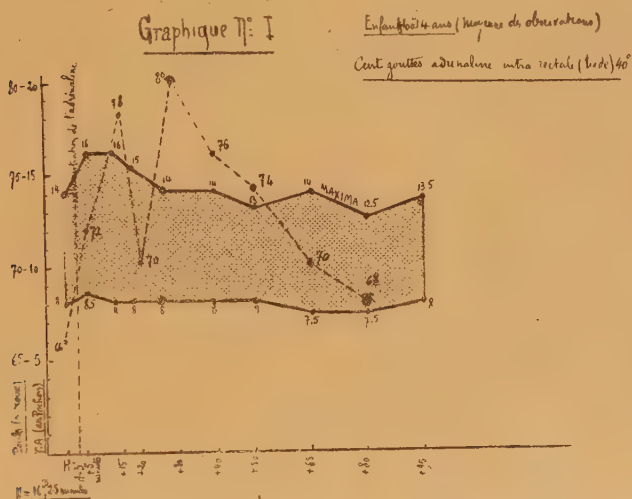
Après l'injection de l'adrénaline, le pouls et la tension artérielle, prise avec l'appareil Pachon, ont été notés de 5 en 5 minutes, puis de 10 ou 15 minutes en 10 ou 15 minutes, et cela pendant une durée de 1 heure à 1 heure et demie en moyenne.

Pendant l'examen de ces phénomènes, et pendant quelques jours ensuite, les recherches furent complétées par l'auscultation du cœur du sujet, et l'analyse de ses urines, en particulier, pour rechercher la glycosurie provoquée.

Le lendemain de l'expérience, par la voie rectale, une épreuve était faite dans les mêmes conditions pour

comparer les phénomènes créés par l'ingestion d'une dose égale de la solution au millième.

Des recherches comparatives ont, en outre, été faites sur des enfants d'âges variables, en modifiant peu à peu la dose initiale de cent gouttes.



Les graphiques que nous publions ici montrent de

façon très nette les variations observées tant en ce qui concerne la tension artérielle que le pouls radial, aussi, nous nous contenterons de résumer seulement les principales constatations.

Type N° 1. — Les graphiques 1 et 1 bis correspondent à un premier type de réaction, il s'agit d'enfants de 10 à 14 ans, à qui l'on administra dans les conditions ci-dessus exposées cent gouttes de la solution au millième. 3 à 5 minutes après l'injection intra-rectale, on constate :

1° Une élévation de 1 à 2 degrés (au Pachon) de la maxima de la tension artérielle.

Par contre, la tension minima est peu modifiée, elle fut même quelquefois un peu abaissée.

2° Une accélération du pouls qui montait en moyenne à 10 ou 12 pulsations au-dessus du nombre initial et qui parut toujours plus tendu et plus dur.

Les variations maxima persistent pendant 10 à 15 minutes, puis, en général, le pouls et la tension reviennent progressivement à leur point de départ, au bout de 1 heure à 1 heure et demie en moyenne.

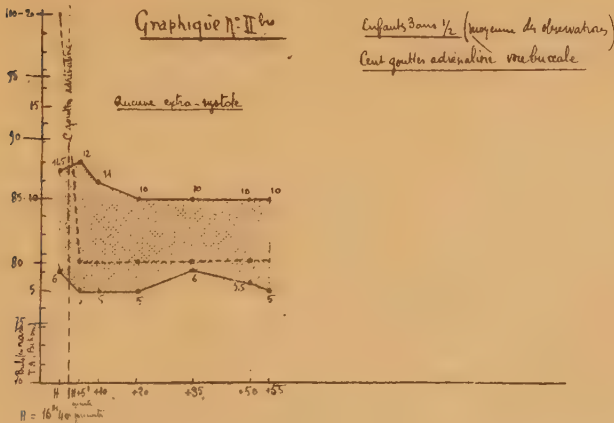
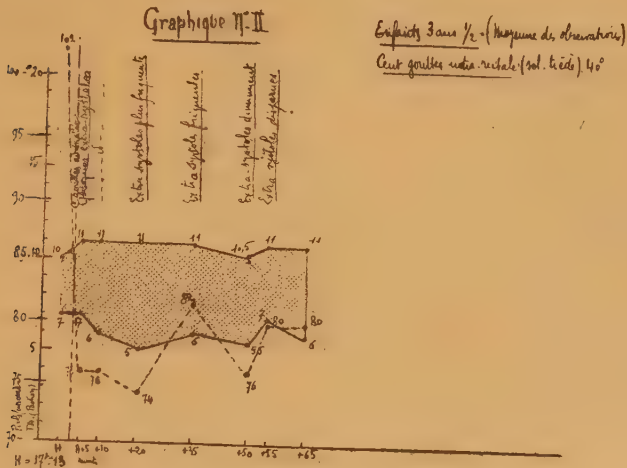
Le rythme cardiaque ne subit aucune modification appréciable, le facies et l'état général du sujet restent normaux.

Les urines ne renferment pas de sucre.

La même dose d'adrénaline administrée dans les mêmes conditions, au même sujet, le lendemain, mais par la voie buccale, ne provoque aucune variation, ni du pouls, ni de la tension artérielle.

Type N° 2. — Un second type de réaction corres-

pond aux graphiques 2 et 2 bis, il s'agit d'enfants de 3 ans $\frac{1}{2}$ environ, à qui l'on administre également cent gouttes par la voie rectale.



Les phénomènes observés sont ici très différents :

1° La tension artérielle s'élève de 1 degré à peine et la minima baisse de façon appréciable.

2° Le pouls subit une *chute considérable*, passant très rapidement de 102 à 76.

3° L'auscultation cardiaque *révèle des extra-systoles*, dont la fréquence s'accroît durant la première demi-heure, puis diminue progressivement pour disparaître complètement quarante-cinq minutes après l'injection intra-rectale.

Aucun autre symptôme d'intoxication ne fut observé. Le facies reste bien coloré, l'enfant n'éprouve ni de sensation de refroidissement, ni d'angoisse, pas de troubles vaso-moteurs.

Par contre, le lendemain, l'administration par la bouche de la même dose, au même enfant, produit des effets beaucoup moins marqués. La tension s'élève peu et retombe plus rapidement à son point de départ.

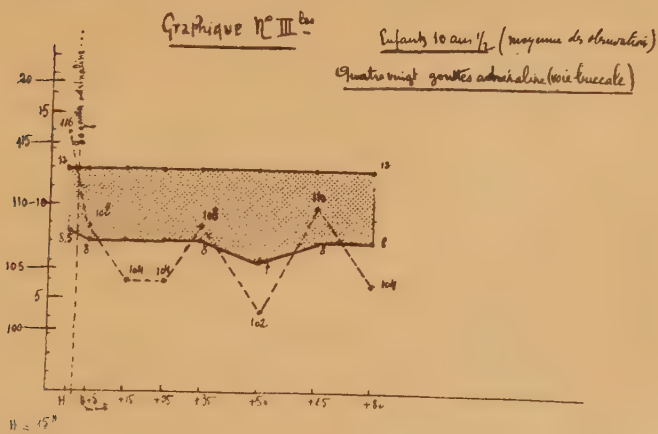
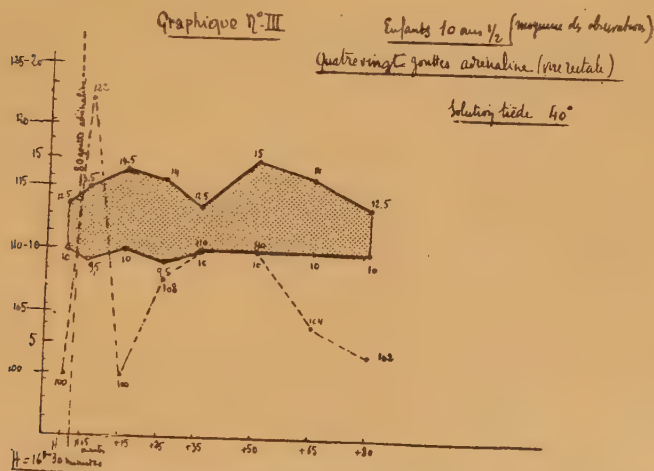
Le pouls se ralentit considérablement, mais l'auscultation ne révèle aucun trouble du rythme cardiaque.

Comment peut-on expliquer ces phénomènes qui semblent en opposition avec ce que nous savons des propriétés physiologiques de l'adrénaline ?

Le pouls subit une *chute considérable*, alors qu'on attendait une accélération comme dans l'épreuve de Goetsch (Sigismond Bloch 1921), dans laquelle l'accélération est un des éléments à côté de l'augmentation de la tension, de la glycosurie et de troubles fonctionnels divers.

Toutefois, nous savons bien qu'en thérapeutique, dès que l'on emploie des doses élevées à la limite de la toxicité, on peut observer des effets inverses de ceux produits par les doses usuelles, et il faut chercher dans la toxicité de la dose employée chez des enfants d'un

âge trop faible, la raison de ce ralentissement que l'observation d'extra-systole explique également ; ces dernières en étant l'origine et la cause.



L'injection intra-veineuse d'adrénaline, qui agit de façon plus brutale et plus intense, détermine d'ailleurs un ralentissement semblable du poulx.

La faible augmentation de la tension artérielle maxima paraît, par contre, anormale, mais l'apparition à ce moment des extra-systoles nous incline à penser que le cœur subit une dilatation qui peut expliquer ces deux modifications paradoxales.

Nous pouvons conclure des expériences de ce second que la dose de cent gouttes, par la voie rectale, est légèrement excessive pour un enfant de 3 ans $\frac{1}{2}$.

En tout cas, les quelques signes de dilatation cardiaque observée furent peu marqués et très passagers, et traduisent une absorption très nette du médicament par cette voie.

Dès lors, les injections intra-rectales furent faites avec des doses progressivement réduites.

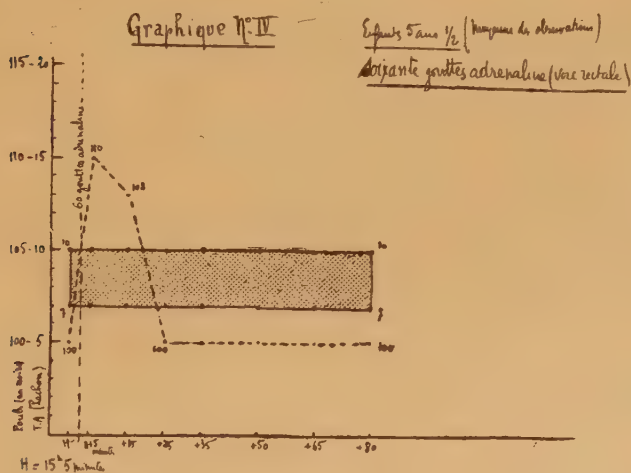
80 gouttes par la voie rectale donnent encore un effet appréciable chez des enfants de 10 ans $\frac{1}{2}$ (graphique III), alors que par la voie buccale les effets se font à peine sentir sur le pouls et ne sont pas perceptibles sur la tension artérielle (graphique III bis).

60 gouttes n'ont paru donner chez des enfants de 5 ans $\frac{1}{2}$ (graphique IV) que des résultats inconstants. Sur le graphique, la tension artérielle n'a subi aucune modification, seul le pouls a été accéléré, passant de 100 à 110 pour redescendre rapidement à son chiffre antérieur.

Dans ces recherches (Gondal, 1919-1920), ne semble pas avoir employé des doses supérieures à XX gouttes de la solution au millième, ce qui explique l'absence de résultats qu'il signale par cette voie, puisque la dose minima efficace dans les recherches que nous exposons fut de LX gouttes.

Enfin, l'injection fut faite soit à froid, soit en solution tiède, et bien que le plus souvent il soit admis que les propriétés de l'adrénaline disparaissent à chaud, son efficacité n'a pas paru varier quand elle était administrée tiède (40°).

Nous ajouterons qu'en aucun des cas examinés il n'apparut de sucre dans les urines, après injection intrarectale.



D'autre part, il semble que l'on puisse trouver quelquefois dans l'adrénaline administrée quotidiennement par la voie rectale, une thérapeutique de fond de l'hypotension, et nous résumerons à ce sujet deux observations inédites que M. le Dr Lesné a eu l'obligeance de nous communiquer.

Dans le 1^{er} cas, observé en 1917, il s'agissait d'une jeune malade de 17 ans diabétique, avec appareil pulmonaire suspect. Le 8 février, sa tension est de 9-7, et on lui donne *tous les jours*, à partir de ce moment, un

lavement à garder avec XXX gouttes d'adrénaline ; la tension est reprise le 11 février, et est de 10-9, le 20, elle passe à 12-8. A ce moment, les lavements sont faits avec XL gouttes d'adrénaline et on note le 24 février une tension de 15-9.

Le traitement est alors suspendu, et d'autres prises de tension donnent le 28 : 12-8, le 4 mai 11-9, et le 9 mai 13-7.

Un autre cas semble aussi nettement favorable, il s'agissait d'une femme de 33 ans, tuberculeuse pulmonaire avec une tension à l'entrée le 2 mars de 9-8.

La même thérapeutique avec *lavement renfermant XXX gouttes d'adrénaline*, commencée le 5 mars, élève le 10 la tension à 10-8, le 20 à 11-9 et le 6 avril, date à laquelle la malade a quitté l'hôpital, à 12-9.

Bien que dans quelques cas, cette médication ne fut suivie d'aucun résultat, il semble bien que l'on puisse espérer d'elle une action de quelque durée sur l'appareil cardio-vasculaire.

CONCLUSIONS

D'après ce qui précède, nous pouvons donner les conclusions suivantes :

1° *La voie rectale est favorable à l'absorption de l'adrénaline. Elle paraît être une voie moins efficace que les voies hypodermique ou intra-musculaire, mais très nettement supérieure à la voie buccale.*

2° *Les doses employées par la voie rectale doivent être supérieures à celles qui furent signalées jusqu'à présent.*

Pour obtenir, chez un enfant d'une dizaine d'années, quelques résultats, il faut atteindre par cette voie un *minimum de soixante à quatre-vingt gouttes par jour.*

Pour observer *par la voie buccale* des résultats qui sont d'ailleurs *loin d'être équivalents*, il faudrait employer des doses *très supérieures à celles que l'on injecte par la voie rectale.*

3° Nous n'avons envisagé dans ces recherches que l'action sur la tension artérielle et le pouls, mais il est bien probable que les *doses faibles* qui ne retentissent

pas sur ces deux éléments d'une façon appréciable, ne sont pas dénuées de tout effet thérapeutique.

4° Même à fortes doses, l'action sur la tension est fugace. Toutes les fois que l'on voudra obtenir une influence continue sur les signes d'insuffisance surrénale, il sera nécessaire de répéter le traitement chaque jour en réduisant au besoin la dose quotidienne.

5° L'adrénaline introduite par le rectum a une action plus manifeste sur l'appareil cardio-vasculaire qu'administrée par la voie buccale. Cette différence tient probablement aux riches anastomoses des veines hémorroïdales inférieures avec la veine cave, ce qui permet un passage direct du médicament dans la circulation générale.

On éviterait ainsi, dans une certaine mesure, la barrière hépatique que les physiologistes considèrent comme l'un des principaux sièges de la destruction de l'adrénaline dans l'organisme.

Vu Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

- J.-P. LANGLOIS. — Du foie comme organe destructeur de la substance active des capsules surrénales (12 Juin 1897), (travaux du Laboratoire de Physiologie du Professeur Ch. Richet, T. IV, 1897.)
- JOSSERAND. — *Thèse de Paris 1903-04.* — Contribution à l'étude physiologique de l'adrénaline.
- LOEPER, H. DUBOIS et C. WAGNER. — De l'action de l'adrénaline sur le cœur étudiée par la radioscopie. (*C. R. de Biologie*, séance 26 janvier 1918).
- W.-B. CANNON et H. LYMAN. — Les effets hypotensifs de l'adrénaline. (*American Journal of Physiology*, 1^{er} Mars 1913, XXI, 376-396.)
- H. ROGER. — Les substances hypotensives des capsules surrénales. (*Compte rendu de la Société de Biologie*, 16 Juillet 1910, p. 160.)
- C.-M. GRUBER. — Les effets des variations de la pression artérielle sur la fatigue (*American Journal of Physiology*, 1^{er} Septembre 1913, XXXII, 221-229.)
- SERGEANT et LIAN. — Rôle de l'insuffisance surrénale dans les vomissements gravidiques incoercibles. (*Presse Médicale*, Décembre 1912.)
- BAUDOIN. — *Thèse de Paris, 1912.*
- RATHERY et F. BORDET. — Vomissements incoercibles de la grossesse et médication adrénalinique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, Séance du 4 Juin 1920.) Vomissements incoercibles,

- voie buccale, action antitoxique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 27 Mai 1922.)
- A. LUNAUD. — Essai de traitement opothérapique des eczémas des nourrissons. (*Thèse de Paris*, 1922.)
- BRIEND. — Traitement de l'eczéma des nourrissons par l'adrénaline. (*Thèse de Paris*, 1922.)
- SEGEL-EPHRAÏM. — *Semaine Médicale* 1911, pp. 84 et 91 ; 1912, p. 544.
- ROUTHIER. — Les données récentes sur les propriétés biologiques de l'adrénaline. (*Thèse de Paris*, 1918-19.)
- PAYCHERE. — Etude critique de l'absorption de l'adrénaline par la voie digestive. (*Thèse de Paris*, 1922.)
- DORLENCOURT. TRIAS et PAYCHERE. — Absorption de l'adrénaline par voie digestive. (*Soc. de Biologie*, Séance du 27 Mai 1922.)
- A. TRIAS et H. DORLENCOURT. — Recherches sur les conditions optima d'absorption de l'adrénaline par la voie digestive. (*Soc. Biologie*, Séance du 9 Décembre 1922.)
- E. LESNE et L. DREYFUS. — De l'adrénaline en ingestion. (*Soc. Biologie*, Séance du 26 Octobre 1912.)
- E. LESNE et L. DREYFUS. — De l'absorption au niveau du gros intestin. (*La Clinique*, 2 Mai 1913.)
- E. LESNE. — De l'administration de l'adrénaline par la voie digestive. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 Juin 1920.)
- E. LESNE et BARUK. — L'administration de l'adrénaline par la voie rectale. (*Soc. Biologie*, Février 1924.)
- RENON et LOUSTE. — Action de l'adrénaline dans les hémoptysies et les hématomésès. (*Soc. Médic. des Hôpitaux*, 21 Novembre 1902.)
- F. CARNOT et JOSSE-RAND. — Sur la valeur hémostatique de l'adrénaline. (*Société Biologie*, 29 Novembre 1902.)
- De la différence d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine, selon les voies de pénétration. (*C. R. Soc. Biologie*, 20 Décembre 1902.)
- R. GRASSET. — Tentative d'empoisonnement par la solution

d'adrénaline au millième. (*Bull. et Mémoire Soc. Méd. des Hôpitaux*, 27 Juillet 1917.)

SIGISMOND BLOCH. — Epreuve de Goetsch. (*Thèse de Paris*, 1921.)

GONDAL. — L'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant le mode d'administration. (*Thèse de Paris*, 1919-1920.)

